UNIVERSITE DE REIMS

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE REIMS

Année 1970 N° 19

THESE

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(diplôme d'état)

par

ROMANACE Jean-Pierre

né le 14 septembre 1936 à ANGERS (Maine et Loire)

Présentée et soutenue publiquement le 12 OCT. 1970

LA TRISOMIE 13

(A propos d'un cas en mosaïque)

Président Michel FANDRE
Professeur

UNIVERSITE DE REIMS

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE REIMS

Année 1970 N° 19

THESE

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(diplôme d'état)

par

ROMANACE Jean-Pierre

né le 14 septembre 1936 à ANGERS (Maine et Loire)

Présentée et soutenue publiquement le 12 OCT. 1970

LA TRISOMIE 13

(A propos d'un cas en mosaïque)

Président Michel FANDRE
Professeur

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE REIMS

Directeur honoraire de l'Ecole Nationale de Médecine et de Pharmacie de REIMS . . . . . M. R. FRANQUET

Doyen honoraire de la Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de REIMS ; . . . . . M. L. VILDE

Professeurs honoraires : MM. A. JACQUINET, M. LEULIER, R. LEFEVRE

DOYEN : M. H. EZES

ASSESSEUR: M. J. LE MEN

PROFESSEURS TITULAIRES

MM.

M. AUROUSSEAU	Pharmacodynamie
J. BASTIEN	Clinique chirurgicale
J. BOREL	Biochimie médicale
G. DROPSY	Bactério,Viro,Parasito.
J.M. DUBOIS DE MONTREYNAUD	Pathologie expériment.
H. EZES	Clinique obstétricale
M. FANDRE	Clinique de pédiatrie et de puériculture
J. GARDENT	Chimie organique
H. GEOFFROY	Pathologie médicale
J. LE MEN	Pharmacie chimique
J. LEVY	Pharmacie galénique
N.	Pathologie chirurgicale
P. QUEREUX	Anatomie
M. QUIRIN	Matière médicale
J. VALEYRE	Biophysique médicale
L. VILDE	Clinique médicale
D. ZAGURY	Histologie-Embryologie

.../...

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE RENNES

Directeur honoraire de l'Ecole Nationale de Médecine et de Pharmacie de RENNES . . . . . M. R. TRAVERSET

Doyen honoraire de la Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de RENNES . . . . . M. L. VILDE

Professeurs honoraires : MM. A. JACQUINET, R. LEMOIGNE, R. LEFEVRE

DOYEN : M. R. ZEES

ASSESSEUR : M. J. LE MEN

PROFESSEURS TITULAIRES

MM.

M. AUFFRET . . . . . Pharmacodynamie

J. BASTIEN . . . . . Chirurgie orthopédique

J. BOREL . . . . . Biochimie médicale

G. DROPSY . . . . . Bactériologie,Virus,Parasito-

J.M. NICOLS DE MONTREUIL . . . . . Pathologie expérimentale

H. ZEES . . . . . Clinique obstétricale

M. TAYDOT . . . . . Clinique de pédiatrie et de puériculture

J. DAUPHIN . . . . . Chimie organique

H. GEOFFROY . . . . . Pathologie médicale

J. LE MEN . . . . . Pharmacie chimique

J. LEVY . . . . . Physique médicale

M. . . . . Pathologie chirurgicale

P. QUERNEUX . . . . . Anatomie

M. QUIRIN . . . . . Matière médicale

J. VALERY . . . . . Biophysique médicale

L. VILDE . . . . . Clinique médicale

D. KAOUKY . . . . . Histologie-Embryologie

.../...

.../...

PROFESSEURS TITULAIRES A TITRE PERSONNEL

MM.

T. CAULET	Anatomie pathologique
R. NATAF	Ophtalmologie

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM.

G. BOFFA	Biochimie médicale
H. CHOISY	Pharmacologie
R. DOURIS	Physique
J. DUCHENNE	Microbiologie
P. GAUGE	Physiologie
Y. GERARD	Chirurgie-Générale
G. PETIT-MAIRE	Hygiène, Médecine préventive et médecine du travail
J. RISTELHUEBER	Thérapeutique

PROFESSEURS CHARGES DE COURS A TITRE PERMANENT

MM.

M. JACQUET	Anatomie pathologique
R. LARDENNOIS	Pathologie chirurgicale

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

MM.

J. J. ADNET	Anatomie pathologique
A. BAJOLET	Cardiologie
J. BOY	Hématologie
A. CATTAN	Cancérologie
J. CLAUDE	Toxicologie
R. COFFIN	Pédiatrie
P. COUDOUX	Médecine générale
M. DUFOUR	Médecine générale
J. GOUGEON	Médecine générale

.../...

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41542728_0020

.. . /...

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES (suite)

MM.

F. GUYOT . . . . . Neuro-chirurgie
M. HARDEL . . . . . Cardiologie
G. LEDOUBLE . . . . . Chimie minérale
M. LEUTENEGGER . . . . . Médecine générale
J. MORICE . . . . . Neuro-Psychiatrie
MlleL. OLIVIER . . . . . Pharmacie galénique
MM.S. PAROT . . . . . Physiologie
G. PASCALIS . . . . . Neuro-Psychiatrie
F. PENNAFORTE . . . . . Pédiatrie
M. RANDOUX . . . . . Chimie biologique
MlleJ. RENDOING . . . . . Anesthésiologie
MM.J. RIVES . . . . . Chirurgie-générale
M. SEGAL . . . . . Electroradiologie

Secrétaire de la Faculté . . . . . R. DOHAIN

Bibliothécaire . . . . . Mme J. PITHOIS

Par délibération en date du 9 février 1968, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation, ni improbation.

A Monsieur le Professeur FANDRE

Professeur titulaire de la chaire de clinique de Pédiatrie et de puériculture

Il nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

En témoignage de notre profonde reconnaissance pour l'enseignement qu'il nous a prodigué lors de nos études médicales, nous le prions de trouver ici l'expression de notre respect et de notre gratitude.

A NOS JUGES

Monsieur le Professeur Agrégé G. DROPSY
Professeur titulaire de la chaire de BACTERIOLOGIE
et de VIROLOGIE

Monsieur le Professeur Agrégé R. COFFIN
Maitre de Conférences agrégé de PEDIATRIE

Monsieur le Professeur Agrégé J. MORICE
Maitre de Conférences agrégé de NEURO-PSYCHIATRIE

Nous conservons un excellent souvenir de leur enseignement.

Nous les en remercions, ainsi que de l'honneur qu'il nous ont fait, en acceptant de juger cette thèse.

A Monsieur le Docteur HOULLEMARE
Chef du service de Pédiatrie à l'hôpital Manchester
de CHARLEVILLE-MEZIERES

Il nous a accepté avec bienveillance dans son service. Nous avons trouvé auprès de lui un exemple autant qu'un enseignement. Qu'il soit assuré de notre reconnaissance et de notre vive gratitude.

A Monsieur le Docteur D. RABOUILLE
Mademoiselle le Docteur M. T. LALLEMENT

En témoignage de notre reconnaissance pour l'intérêt qu'ils nous ont porté. Qu'ils soient assurés de notre très vive et très respectueuse considération.

A Messieurs les Docteurs

A. PETEL
C. LEFAUCHER
G. LETAILLEUR

du Centre Hospitalier de CHARLEVILLE-MEZIERES

Ils ont bien voulu nous accepter dans leur service.
Nous leur dédions ce travail en témoignage de notre profonde reconnaissance.

A MA FEMME

A MES PARENTS

A MES BEAUX PARENTS

A MA SOEUR

A TOUTE MA FAMILLE

A MES AMIS

L A T R I S O M I E 1 3

(A propos d'un cas en mosaïque)

- P L A N -

- Introduction
- La trisomie 13 : définition, nomenclature
  tableau clinique
- Les mosaïques : généralités
- Les mosaïques de la trisomie 13
  - . observation personnelle
  - . cas déjà publiés
- Etude comparative
- Discussion
- Bibliographie

En 1959, J. LEJEUNE, N. GAUTIER et R.TURPIN découvraient la première maladie par aberration chromosomique, à savoir, le mongolisme, et démontraient qu'il est dû à la présence d'un chromosome 21 surnuméraire, c'est-à dire à une trisomie 21 ; cette découverte, comme on le sait, a été d'une portée considérable.

Dès l'année suivante, dans le numéro d'avril 1960 de Lancet, J-H. EDWARDS et collaborateurs, décrivaient la trisomie frappant le groupe 16-18 ; dans ce même numéro, J-H. PATAU et collaborateurs décrivaient un syndrome réalisant un ensemble de dysmorphies et de malformations intéressant tout le corps avec présence en triple exemplaire d'un même élément chromosomique du groupe 13-15. Ils individualisaient ainsi la trisomie 13.

Les malformations qu'elle provoque sont connues depuis longtemps : en effet, dès 1654, Bartholin, dans son Historarium anatomicarum rariorum, centuria III et IV, décrit un enfant présentant un syndrome malformatif majeur évoquant la trisomie 13. C'est à ces deux auteurs que nous devons l'éponyme de "syndrôme de Bartholin-Patau".

Uchida, avec PATAU et SMITH, furent les premiers à s'intéresser à l'étude des empreintes digitales, palmaires

et plantaires de cette trisomie ; HUEHNS et HECHT rapportèrent les premiers les principales anomalies sanguines.

Parmi les travaux d'ensemble, il nous semble intéressant de souligner la publication de Warkany (1966), la thèse de KAHN (1964) et le rapport de LEJEUNE, LAFOURCADE et BERGER au vingtième congrès des Pédiatres de Langue Française.

Le tableau clinique de la trisomie 13 est caractéristique, mais il est cependant embrouillé par l'existence de formes incomplètes qui ne présentent que quelques stigmates de l'affection, si bien que la symptomatologie ne permet pas toujours de les classer dans ce syndrome.

Parmi ces formes incomplètes, des recherches cytogénétiques ont mis en évidence un mosaïcisme.

Ces formes en mosaïque n'ayant encore donné lieu qu'à un nombre restreint de publications, il nous a paru intéressant d'en rapporter une observation et d'en comparer la symptomatologie d'une part avec la trisomie 13 authentique, et d'autre part, avec les quelques cas déjà publiés.

LA TRISOMIE 13

DEFINITION, NOMENCLATURE.

La présence d'un chromosome normal autosomique en excès définit une trisomie autosomique. La garniture chromosomique comprend alors 47 chromosomes.

Les trisomies autosomiques sont désignées par la lettre du groupe ou le numéro de la paire avec lequel le chromosome surnuméraire peut être apparié. Ainsi le mongolisme est aussi appelé trisomie 21, le syndrome d'Edwards trisomie 18.

Le problème de la nomenclature de la trisomie de Patau mérite d'être précisé. Le chromosome numéro 13 est un moyen accrocentrique du groupe D, dans lequel sont aussi inclus les chromosomes numéros 14 et 15.

Morphologiquement, il n'existe aucun critère formel qui permette de reconnaître ces trois paires les unes des autres ; la distinction est à la limite des possibilités (Lejeune). Seule, l'autoradiographie (Schmid 1963, Gianelli 1965, Yunis 1966) apporte des critères indiscutables : la réplication de l'A.D.N. étant différente pour les trois paires de chromosomes du groupe D, très tardive, surtout pour la moitié distale du grand bras chez une paire dite D1, tardive pour la région juxtacentromérique d'une paire dite D2, précoce pour toute la paire dite D3.

Il semble bien que dans la maladie de Patau, l'élément trisomique est un D 1, et les auteurs anglo-saxons, suivant la nomenclature de Patau, parlent de trisomie D 1.

Les auteurs français, le plus souvent, emploient avec R. TURPIN et J. LEJEUNE, le vocable plus précis de trisomie 13, ce dernier auteur ayant proposé de donner par définition le numéro 13 au chromosome dont la présence en triple exemplaire détermine l'affection. Sur le plan morphologique, d'ailleurs, il semble bien qu'il s'agisse d'un 13 lorsque la qualité du caryotype permet son identification.

De toutes façons, il n'existe qu'un seul syndrome bien défini associé à une triplication d'un chromosome du groupe D, et nous pouvons considérer les termes de trisomie 13 et de trisomie D 1 comme étant synonymes.

TABLEAU CLINIQUE

L'existence d'un chromosome 13 ou D 1 excédentaire présent dans toutes les cellules de l'organisme accessibles à l'examen cytogénétique caractérise donc la maladie de Patau. La symptomatologie en est maintenant bien connue, elle a été confirmée par la description de plus d'une centaine de cas.

La trisomie 13 réalise un ensemble polymalformatif variable, remarquable par l'accumulation des malformations gravissimes intéressant presque tous les viscères, et par son caractère létal.

L'importance et les particularités d'association des dysmorphies et des malformations rendent le diagnostic aisé, dans la grande majorité des cas, sur les seules données cliniques (Lafourcade).

L'affection est manifeste dès la naissance ; ces enfants naissent en majorité à terme après une grossesse et un accouchement la plupart du temps sans incident particulier. Le placenta et le liquide amniotique paraissent en général normaux.

Syndrome dysmorphique :

- Crâne et face :

Les malformations portent surtout sur l'extrémité céphalique. La microcéphalie est habituelle, son absence n'a été signalée que 11 fois sur 96 observations (Bocquet 1968). Elle porte surtout sur la partie antérieure du crâne,

les régions frontales et temporales sont hypoplasiques, rendant le front fuyant et rétractant les tempes.

Les ulcérations du cuir chevelu dues à la présence de tissu conjonctif sans revêtement cutané sont fréquentes (32 cas sur 96). Elles se localisent volontiers dans les régions pariéto-occipitales et s'associent parfois à des lacunes osseuses sous-jacentes découvertes radiologiquement ou anatomiquement.

D'après Sabatini (1966), cette malformation est très évocatrice de la trisomie 13 et peut constituer un élément de discrimination clinique avec la trisomie 18 ou les syndromes polymalformatifs sont voisins.

Les malformations faciales atteignent essentiellement les yeux et le massif maxillaire supèrieur. Les paupières sont petites, les fentes palpébrales étroites.

Le bec de lièvre, uni ou bilatéral est très caractéristique, il est rencontré 55 fois sur 96 (Bocquet)
Il en est de même de la fissure palatine 59 fois sur 96, isolée ou le plus souvent associé à un bec de lièvre.

Le nez est généralement épaté ; des hémangiomes sont fréquemment rencontrés au niveau de la racine du nez, des tempes, ou de la région occipito-cervicale (15 fois sur 21 , Taylor).

Les anomalies occulaires sont quasi-constantes : l'intégrité occulaire n'a été notée que 9 fois sur 96.

La microphtalmie est habituelle, A. TAYLOR (1968) la retrouve 19 fois sur 25 observations personnelles. Une anophtalmie uni ou bilatérale a été notée dans 12 cas (Bocquet). Il est également habituel de trouver un épicanthus (14 fois sur 25, Taylor), des colobomes plus ou moins étendus (40 cas, Bocquet) ou des opacités cornéennes ou cristalliniennes.

Les malformations ou malpositions des oreilles sont très fréquentes (76 cas sur 96). L'implantation basse est inconstante, on note surtout un hélix malformé et un lobule petit ou adhérent.

La surdité ou plutôt l'absence de réponse au stimulus auditif est signalée dans de nombreuses observations, son appréciation, certes, est difficile chez le jeune enfant.

La plupart des cas ont un faciès distinctif très évocateur. Avec Snodgrass et Butler (1966), l'on peut considérer qu'il existe deux catégories principales de faciès.

Catégorie 1 : Faciès associé à des anomalies du prosencéphale.

La gravité des anomalies du visage et des yeux semble être liée à l'importance de l'atteinte du prosencéphale et parallèle à celle-ci. La base des anomalies est constituée par un trouble du développement du massif médian fronto-nasal, et l'on peut classer les anomalies du faciès dans l'ordre de gravité croissante.

A) hypotélorisme associé à un bec de lièvre bilatéral avec extrêmité du nez anormalement développée.

B) hypertélorisme, hypoplasie ou aplasie de la cloison nasale et bec de lièvre médian ; le nez est aplati et sa cavité communique avec le pharynx, il existe en général une fente palatine.

C) Cébocéphalie avec important hypotélorisme, existence d'une ébauche de trompe située à la place normale du nez, lequel ne possède qu'une seule narine communiquant ou non avec le pharynx.

D) cyclopie où coexistent un seul oeil, partiellement divisé dans une seule cavité orbitaire médiane, et une trompe située en général à l'emplacement normal du nez.

Dans le premier cas, il existe en général une arhinencéphalie. Dans les trois dernières formes suivantes, le cerveau est holosphérique.

Catégorie 2 : Faciès sans anomalies sous-jacentes du prosencéphale.

Les anomalies mineures du visage y sont nombreuses. On peut même, parfois, y trouver en plus un bec de lièvre bilatéral avec fente palatine, mais cela en dehors d'un tableau complexe de malformations médianes touchant la pyramide fronto-nasale.

Ces enfants se ressemblent : leurs traits sont grossiers, inexpressifs ; leur aspect est grotesque, particulièrement lorsqu'ils pleurent. L'élément le plus caractéristique de ce tableau est un gros nez, il n'y a pas d'hypotélorisme évident.

- Le tronc :

Le tronc est peu atteint, avec anomalies banales et non spécifiques, telles qu'écartement des mamelons, hernies ombilicales, parfois associées à un diastasis des grands droits, hernies inguinales, omphalocèle.

- Les membres :

Au niveau des membres, les anomalies siègent aux extrémités : les mains et les doigts ont une attitude particulière ; les doigts sont en flexion permanente (50 fois sur 96), et leur extension passive est difficile. Le chevauchement du troisième doigt par l'index et l'annulaire est rare et évoque surtout la trisomie 18. La polydactylie est extrêmement fréquente (61 cas sur 96, Bocquet, 19 cas sur 25, Taylor) ; elle siège aussi bien aux mains qu'aux pieds, ce n'est parfois qu'un petit moignon cutané, mais dans certains cas, il s'agit de véritables doigts possédant un squelette osseux.

La syndactylie est plus rare, les ongles sont habituellement étroits et bombés transversalement.

Les pieds sont également anormaux et déformés en pieds bots de types divers, parfois, les déformations créent un "pied en piolet" avec convexité de la sole et saillie anormale du talon.

ANOMALIES VISCERALES :

Les anomalies viscérales sont presque constantes.

Les malformations cardiaques sont de tous types et les plus fréquentes (73 cas sur 96). La communication interventriculaire est la lésion la plus souvent retrouvée (47 fois sur 96, Bocquet, 11 fois sur 21, Taylor). Elle peut être isolée, mais le plus souvent, elle est associée à d'autres malformations, en particulier à une communication interauriculaire ou à une dilatation des cavités droites.

Les communications inter-auriculaires, la persistance du canal artériel ainsi que la sténose pulmonaire orificielle sont un peu moins fréquents. Les autres malformations sont plus inhabituelles : anomalies valvulaires, coarctation aortique, tronc commun, atrésie ventriculaire gauche, veine cave supérieure gauche.

Les malformations de l'arbre urinaire (55 observations sur 96), sont très variables. Il est fréquent de noter une hydro-néphrose uni ou bilatérale. Le rein kystique est assez fréquemment rencontré (29 cas sur 96, Bocquet) ; les kystes sont parfois visibles macroscopiquement, mais généralement, c'est l'examen biologique qui permet de les découvrir. Ce sont principalement des kystes glomérulaires retrouvés dans le cortex corticis. D'autres malformations ont été notées : rein en fer à cheval, rein double, uretère ou bassinet double, hydro-uretère.

Au point de vue digestif, les malformations sont assez fréquentes : il s'agit surtout de malformations de l'intestin.

Les atteintes pancréatiques et hépatiques sont plus rares.

Les anomalies génitales sont quasi-constantes. Chez le garçon, il s'agit spécialement d'une cryptorchidie avec un pénis petit, enfoui. Chez la fille, l'utérus est volontiers bicorne, les anomalies ovariennes sont plus rares.

Les malformations cérébrales sont très fréquentes (70 cas sur 96 mentionnés, Bocquet 1968). Parmi celles-ci, l'arhinencéphalie et ses divers degrés d'expression est caractéristique : cerveau holosphère, cébocéphalie, absence partielle de structures olfactives, absence de formations optiques, anomalie des structures commisurales. Plus caractéristique encore de la trisomie 13 serait le développement ectopique de tissus divers observé au sein des organes nerveux même lorsque, macroscopiquement ils paraissent intacts (Willard, Sacrez, 1967).

D'autres malformations moins typiques et plus rares ont été observées : rates accessoires surtout intra-pancréatiques, anomalies osseuses telles que la spina bifida, absence de radius, absence de phalanges.

Les malformations pulmonaires sont exceptionnelles, il s'agit essentiellement d'anomalies de la lobulation. Il n'y a pratiquement jamais de malformation des glandes endocrines.

Il faut enfin rappeler que tous ces enfants présentent une croissance très ralentie, et un retard important du développement psycho-moteur. Une hypertonie et des convulsions sont souvent signalées.

ANOMALIES BIOLOGIQUES

1) Anomalies sanguines :

a) anomalies des polynucléaires -

Des anomalies particulières des polynucléaires neutrophiles ont été décrites par Huens, Lutzner et Hecht en 1964 chez des enfants porteurs de trisomie 13. Il s'agit de projections nucléaires sous forme de nodules sessiles ou pédiculés, Feulgen positif. Leur fréquence est variable, une à six par noyau, leur taille varie de 0,25 à 1,5 µ et le taux des leucocytes porteurs de ces projections serait en moyenne de 25,9 % alors que chez le sujet normal et surtout chez le nouveau-né, ce taux ne dépasserait pas 10 % (Walzer 1966).

b) dosage de l'hémoglobine -

Le dosage de l'hémoglobine pratiqué chez les enfants atteints de trisomie 13 donne aussi des résultats particuliers. Depuis Huens et Coll. (1964), et Powards et Coll. (1966), on considère qu'il existe un taux anormalement élevé d'hémoglobine foetale et la présence d'hémoglobine Gower 2. Il est certes difficile d'estimer avec certitude l'élévation du taux normal de l'hémoglobine foetale pendant la période néo-natale, mais chez les enfants trisomiques 13 plus âgés, les taux sont nettement augmentés. La présence d'hémoglobine Gower 2 est particulièrement frappante car cette hémoglobine n'est présente seulement à l'état normal que chez les très jeunes embryons humains.

Lee et Coll. (1966), constatent une diminution de l'hémoglobine A et A_2, une diminution de l'activité de l'anhydrase carbonique des érythrocytes et la persistance

d'un antigène i dans le globule rouge. Walzer et Coll, (1966), constatent en outre la perturbation d'au moins cinq protéines erythrocytaires et considèrent cette altération comme spécifique de la trisomie 13.

2) Anomalies des dermatoglyphes :

Ainsi que dans les autres aberrations chromosomiques, des anomalies dermatoglyphiques ont été décrites.

Dans la trisomie 13, ces anomalies sont constantes et caractéristiques, mais souvent difficiles à étudier à cause de la flexion permanente et irréductible des doigts. Un pli palmaire transvers, uni ou bilatéral, facilement reconnaissable, est presque constant (Uchida-Lafourcade).

Peurose (1966), à propos de 17 cas personnels, conclut que les anomalies les plus fréquemment rencontrées au niveau des mains sont :

- la fréquence anormalement élevée des boucles radiales au niveau des doigts, surtout sur les 4ème et 5ème doigts de la main droite.
- la position très distale, t", du triradius axial,
- la fréquence élevée des figures thénariennes,
- le déplacement du triradius sous-digital vers le bord radial de la paume.

Uchida et Coll. (1962), signalent sur le talon antérieur interne du pied, la présence d'une arche simple et surtout d'une arche péronière en S enserrant l'ensemble des orteils ; cette formation serait très typique de la trisomie 13.

EVOLUTION

D'une manière générale, l'espérance de vie des embryons ou des enfants polymalformés que sont les trisomiques 13 est très faible.

Le caractère sub-létal de cette affection est confirmé par l'étude chromosomique des avortements spontanés. En étudiant 227 embryons avortés, Carr(1965), trouve 50 caryotypes anormaux dont 6 trisomies 13 ; Boué (1967) sur 158 produits d'avortements, trouve 59 caryotypes anormaux, dont 8 trisomies 13. D'après ces résultats, les aberrations chromosomiques seraient la cause d'environ 30 % des avortements spontanés dont 3 à 6 % seraient dus à une trisomie du groupe 13-15.

Si la maturation in-utéro se développe sans accident, il existe alors une tendance à la débilité, le poids moyen de naissance de ces enfants étant d'environ 2,600 Kg.

L'évolution de ces débiles malformés que sont les enfants porteurs d'une trisomie 13, est très compromise dès la naissance : la croissance reste très lente, la courbe de poids presque horizontale, le retard staturo-pondéral et le retard de maturation osseuse ne font que s'accroître au fur et à mesure de la croissance de l'enfant.

L'examen neurologique est la plupart du temps perturbé à la naissance : les réflexes de succion et de déglutition sont très mauvais, les réflexes archaïques

peu évidents. Le développement neuro-psychique se révèle rapidement anormal ; des déficits neuro-sensoriels ou périphériques apparaîssent. L'hypertonie liée à un enraidissement articulaire et musculaire, dans la majorité des cas masque l'hypotonie habituelle des grandes débilités mentales.

La mort survient en général précocément, elle est consécutive à :

- une infection pulmonaire secondaire provoquée par des fausses routes répétées, dues soit à une immaturation nerveuse, à une impossibilité mécanique (bec de lièvre, retro-micrognathisme)
- à un syndrome infectieux primitif comme il est fréquent chez ces enfants fragiles élevés en milieu hospitalier,
- à une défaillance pluri-viscérale, rénale, nerveuse, cardio-respiratoire surtout, avec accès de cyanose, d'apnée qui sont presquet toujours les causes déterminantes des décès de ces enfants.

Magenis, Hetch et Milham (1968), étudièrent l'espérance de vie chez 172 enfants porteurs de trisomie 13 régulière : 28 % ne survécurent pas la première semaine, 44 % étaient décédés après un mois, 73 % après 4 mois, et 86 % après un an. Par comparaison, le taux de mortalité après un mois, dans la population générale en France est d'environ 1,75 %.

L E S M O S A I Q U E S

DEFINITION

Une mosaïque se définit par la coexistence dans un même organisme de populations cellulaires de constitution chromosomique différente, mais qui dérivent d'un même zygote. La répartition de ces diverses populations cellulaires ou clônes peut être différente d'un tissu à l'autre, et peut, comme cela l'a déjà été démontré, varier dans le temps.

MECANISME DE FORMATION

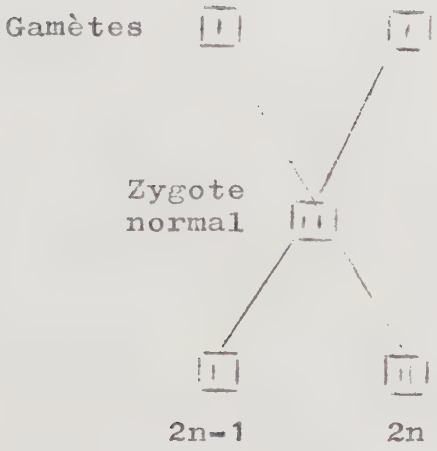
Le mécanisme qui assurerait la formation d'une mosaïque consisterait en une répartition (ségrégation) anormale des chromosomes lors de la mitose, dès les premières divisions du zygote, ou plus tard, pendant l'embryogénèse, ou même, plus tardivement, pendant la vie extra-utérine.

Cette répartition anormale pourrait être due :

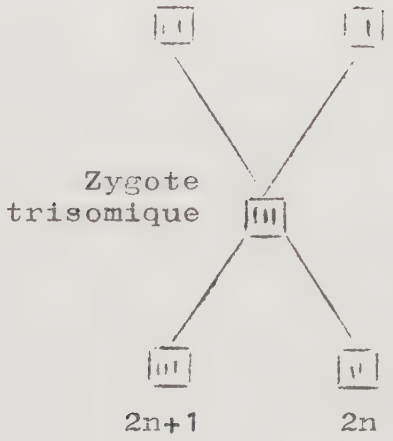
- soit à une non-disjonction : deux chromosomes se rendent tous deux au même pôle au lieu de migrer à leurs pôles respectifs,
- soit à une perte d'un chromosome lors de l'anaphase (anaphase lagging) telle qu'on peut l'observer sur des préparations de cellules en mitose.

Si l'accident survient lors de la première division du zygote, qui au départ, peut être normal ou trisomique, les deux premières lignées cellulaires pourront être à 2n, 2n - 1, ou 2n + 1 chromosomes.

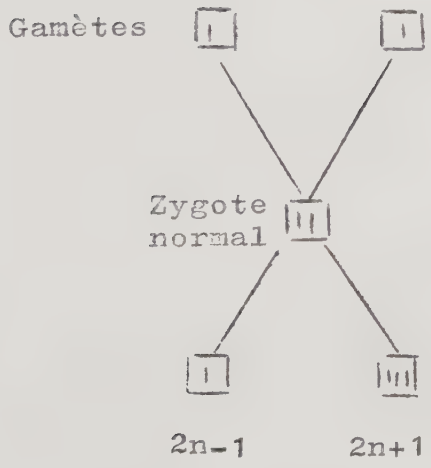
FORMATION DES MOSAIQUES



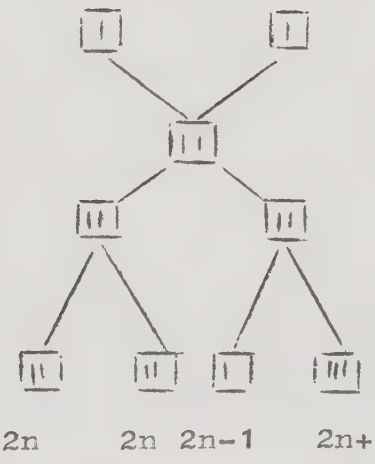
Mosaïque 45/46 par perte d'un chromosome



Mosaïque 46/47 par perte d'un chromosome



Mosaïque 45/47 par non disjonction



Mosaïque 45/46/47 par non disjonction après la 1ère mitose

Si l'anomalie a lieu lors d'une mitose plus tardive, les populations cellulaires pourront coexister avec la lignée originale 2n. Les diverses possibilités sont schématisées en un tableau.

L'on peut donc distinguer des mosaïques à deux populations cellulaires, normales et trisomiques, et des mosaïques à populations diverses. En outre, s'il existe une structure anormale d'un chromosome dans l'un des divers clônes cellulaires, la mosaïque sera plus complexe encore.

Il est à noter que les cellules haplosomiques à 45 chromosomes qui, théoriquement devraient former un clône important, ne sont pas signalées dans la trisomie D; il est probable que ces cellules seraient éliminées par une sélection sévère.

DEPISTAGE

Au laboratoire, la détection d'une mosaïque demande un travail assez long. L'on sait que fréquemment, lors de la culture de tissus in-vitro, des mosaïques peuvent se produire après un certain temps. Aussi, on ne peut considérer une mosaïque comme étant authentique, que si elle est retrouvée sur culture de tissus de première lignée.

Si l'on étudie le caryotype chez un sujet phénotipement normal, non suspect d'aberration chromosomique, l'examen d'une quinzaine de cellules autorisera à penser que toute la garniture chromosomique est normale. Dans le

cas contraire, il sera difficile de détecter une mosaïque chez un individu dont le tissu anormal représente 10 % au moins des cellules cultivées. LEJEUNE fixe à 64 le nombre des mitoses que l'on doit caryotyper pour affirmer qu'il s'agit bien d'une mosaïque.

En outre, il est bon de s'assurer que la mosaïque est présente dans la culture cellulaire de divers tissus. La plupart des contrôles ne s'effectuant que sur le sang, la moelle osseuse ou le fascia-lata, une mosaïque peut en principe passer souvent inaperçue puisque certains territoires ne sont pas contrôlés.

Aux membres supérieurs, ce sont surtout les mains qui attirent l'attention, leur axe présente une légère déviation cubitale ; les doigts sont en flexion permanente. A la main droite, l'index et l'auriculaire recouvrent le médius ; à la main gauche, le médius et l'auriculaire recouvrent l'annulaire qui est anormalement long. Il n'y a pas de syndactylie ou polydactylie, mais un pli palmaire transverse unique, bilatéral.

Les pieds sont déformés en varus équin, la voûte est convexe, les talons proéminents. Les organes génitaux externes et l'anus paraissent normaux.

L'enfant est plutôt hypotonique, il existe une ébauche de réflexe de Moro, la succion est faible, le réflexe de préhension est impossible à rechercher en raison de la contracture des doigts en flexion. Il n'y a pas de marche automatique.

Le coeur est rapide, aucun souffle n'est perçu, les fémorales battent normalement, le foie déborde le rebord costal d'un travers de doigt. L'E. C. G. montre des signes de prédominance ventriculaire droite pouvant être acceptables pour un nouveau-né, mais limite.

L'examen ophtalmologique ne met en évidence ni microphtalmie, épicanthus ou colobome irien, le fondd'oeil est normal.

Les examens radiographiques montrent une zone de densification osseuse au niveau de l'écaille de l'occipital, une luxation de l'olécrane en arrière et de la tête radiale en dehors, ceci des deux côtés, ainsi qu'une luxation de la hanche droite. Le coeur paraît augmenté de volume, le rachis normal. L'U. I. V. montre une dilatation pyélocalicielle bilatérale modérée ; uretère, vessie, sans anomalie visible.

Les examens de laboratoire habitules, numération formule sanguine, ionogramme, urémie, glycémie, ne révèlent rien de particulier. Le test de Brandt, de Guthrie, le test au cétavlon sont négatifs.

L'enfant s'alimente assez difficilement, la succion et la déglutition paraissent difficiles. Les crises de cyanose et de dyspnée dont il est en proie occasionnellement lors des premiers jours de son hospitalisation deviennent de plus en plus fréquentes ; il décède ainsi à l'âge de 38 jours. Il pesait alors 3,320 Kg.

Examen anatomo-pathologique : (Professeur T. CAULET)

Examen macroscopique : l'examen des organes n'a pas montré de nombreuses lésions, excepté :

- une communication inter-ventriculaire haute de 4 mm de diamètre, associée à un certain épaississement des valvules tricuspidiennes (discrète endocardite séreuse).

sées d'une manière radiée, au niveau d'une colonne de Bertin, et dans la corticale qui la surplombe. Il s'agit là d'une formation Hamarto-chondromateuse.

La rate, le pancréas, endocrine et exocrine, les ganglions mésentériques et le thymus sont normaux.

Examen du caryotype :

L'étude cytogénétique, effectuée dans les laboratoires du Centre de Transfusion Sanguine de Nancy (Docteur S. GILGENKRANTZ) a été pratiquée à partir de cultures de lymphocytes, selon la technique de Moorhead modifiée.

Cinquante six mitoses ont été étudiées : cinq d'entr'elles, soit 9 % présentent un chromosome surnuméraire appartenant au groupe D. Les autres mitoses ont un caryotype féminin normal. Il s'agit donc d'une mosaïque normale/trisomie D, 46, XX/47, XX, D+. Celle-ci est très disproportionnée dans le sang où l'on retrouve beaucoup de cellules normales et très peu de cellules aneuploïdes.

L'étude des cellules sanguines a été aussi effectuée chez le père et la mère, les caryotypes étaient normaux chez les deux.

- Caryotype féminin normal 46,XX ; 91 % des mitoses

Caryotype 47, XX, D+ ; 9 % des mitoses

II - Observations recueillies dans la littérature :

La première observation de mosaïque dans cette trisomie fut mentionnée par Uchida en 1962. Peu de détails en sont connus. Il s'agit d'un garçon dont les empreintes palmaires sont typiques pour un seul côté seulement.

- Warkany et Coll., la même année, publient une observation interprêtée comme étant une mosaïque pour la trisomie 13. Il s'agit d'un garçon de 6 ans 1/2, sixième enfant d'une famille dont les parents et les autres enfants sont normaux. La grossesse et l'accouchement se sont accomplis normalement ; son poids de naissance était de 3,090 kg. Les parents étaient âgés lors de la naissance : la mère avait 38 ans et le père 42 ans.

A 6 ans 1/2, son développement staturo-pondéral est satisfaisant, son périmètre cranien est de 51 centimètres. Le crâne est assymétrique avec un aplatissement de la région occipitale gauche et une petite dépression dans la région du vertex. Les oreilles sont malformées et d'implantation basse ; il n'y a pas d'épicanthus, ni d'hypertélorisme, mais une fissure palatine incomplète et un léger rétro-micrognthisme.

L'audition est normale, les mouvements de la langue et des lèvres difficiles.

Le cou est normal, il n'y a pas de ptérigium-coli, il existe une dépression thoracique bilatérale avec un sternum malformé.

Une spina-bifida est découverte en C 1 ; le bassin est rectangulaire avec coxa-valga bilatérale. Il y a un retard d'ossification d'un an.

Les doigts sont en flexion irréductible pour le médius et l'annulaire droits, et pour le médius gauche. L'abduction normale du pouce est impossible. Les ongles sont courts, il y a deux plis palmaires horizontaux.

La rotule manque des deux côtés.

L'urographie révèle une légère hydronéphrose. Une cardiopathie n'est pas impossible.

L'examen neurologique est normal, le retard mental a été jugé modéré.

Les empreintes ont été étudiées, elles sont manifestement anormales mais non typiques.

Aucune anomalie de l'hémoglobine ne fut retrouvée.

Le caryotype a été effectué sur cultures de leucocytes et de fibroblastes, en voici les résultats :

- Culture de leucocytes : 40 mitoses étudiées
  - . 22 % de cellules à caryotype normal
  - . 70 % de cellules avec trisomie d'un chromosome du groupe D.
- Culture de fibroblastes : 60 mitoses étudiées
  - . 33 % de cellules à caryotype normal
  - . 56 % de cellules avec trisomie d'un chromosome du groupe D.

- FORTEZA et Coll., en 1964, rapportèrent l'observation d'une fillette de 6 ans, présentant un retard psychomoteur important et une surdi-mutité. A la naissance, la seule malformation retrouvée fut une fissure palatine.

A l'âge de 6 ans, sa taille est de un mètre pour un poids de 15,300 Kg.

Le faciès est oligophrène, les dents sont mal implantées.

Il existe unléger micrognathisme et un hypertélorisme.

L'exploration occulaire n'a rien montré d'anormal.

Au niveau des mains, aucune malformation n'a été retrouvée, sauf une légère incurvation de l'auriculaire à concavité interne.

Les radiographies du squelette ne révèlent aucune malformation, mais il existe un retard osseux d'environ un an.

Une artériographie cérébrale a été pratiquée et a révélé une agénésie de l'artère cérébrale antérieure.

Aucune anomalie cardiaque n'a été retrouvée cliniquement.

Depuis l'âge de un an, elle fait des crises convulsives d'une durée de quelques minutes et à la fréquence moyenne d'une crise par mois. Le retard mental est important, et le Q. I. a été estimé à 20.

Les deux frères sont normaux, ainsi que le père et la mère âgés respectivement de 34 et 30 ans à sa naissance.

Le caryotype a été effectué sur culture de moelle osseuse et de leucocytes.

- Moelle osseuse : 25 cellules examinées,
  40 % normales et 60 % trisomiques pour le groupe D.
- Sang : 50 cellules examinées,
  68 % normales et 22 trisomiques pour le groupe D.

- BAIN et Coll., en 1965, publient deux cas de mosaïcisme normal / Trisomie 13.

1) La première observation est celle d'une fillette née de parents en bonne santé et absents de toute tare, âgés de 22 ans.

L'accouchement s'est déroulé normalement après une grossesse de 41 semaines. Le poids de l'enfant à la naissance était de 3,670 Kg.

Il présentait une fissure palatine, un rétro-micrognathisme et un angiome plan au niveau de la nuque, les yeux, les lèvres étaient normaux.

Les doigts de la main droite étaient fléchis en permanence, et l'index recouvrait le médius. Au niveau de la main gauche, l'auriculaire était anormalement long et fléchi.

Les pieds étaient larges et plats.

Dès la naissance, l'enfant paraissait léthargique, la succion était difficile, des crises d'apnée fréquentes et des convulsions généralisées se manifestaient dès la douzième heure. Il ne survécut que 44 heures.

L'autopsie révèla une petite communication inter-ventriculaire haute, un utérus bifide.

Au niveau du cerveau, outre des nerfs olfactifs peu développés, il n'existait aucune anomalie macroscopique.

Le caryotype a été effectué sur cultures de cellules de thymus et de tissu splénique prélevés juste après la mort.

- Thymus : 84 % de mitoses à 46 chromosomes, caryotype normal,
  16 % de mitoses à 47 chromosomes trisomiques 13/15.
- TIssus splénique : 36 % de mitoses à 46 chromosomes, caryotype normal,
  64 % de mitoses à 47 chromosomes trisomiques 13/15.

2) La deuxième observation concerne un garçon, né après une grossesse de 42 semaines. Son poids de naissance était de 4,024 kg. Au moment de la naissance, la mère était âgée de 29 ans, et le père de 33 ans. Aucune anomalie n'a éré notée chez les parents ainsi que chez les deux frères âgés de 5 ans 1/2 et 3 ans 1/2.

Dès la naissance, l'enfant était en proie à des crises d'apnée fréquentes et il s'alimentait difficilement.

La tête était volumineuse par rapport au tronc, le périmètre cranien étant de 36 cm pour un périmètre thoracique de 30 cm.

Le faciès était grossier, le front fuyant, les oreilles implantées basses.

Les yeux, les lèvres, le palais et les pièds étaient normaux.

La peau était lâche et plissée.

Les doigts étaient en flexion permanente et plus particulièrement le médius de la main droite.

Les mamelons étaient mal dessinés et rejetés latéralement.

Un léger souffle systolique était perçu au niveau du foyer pulmonaire. Une radio thoracique mettait en évidence un élargissement de la silhouette cardiaque. Le diagnostic d'insuffisance cardiaque fut posé et l'enfant digitalisé.

Il mourut à l'âge de six semaines après une série de crises d'apnée et de cyanose.

L'autopsie révèla une hypertrophie cardiaque globale portant surtout sur le ventricule gauche et une sténose sub-aortique ; le cerveau, l'appareil urinaire étaient macroscopiquement normaux.

Le caryotype a été préparé à partir de cultures de leucocytes.

Sur 50 mitoses étudiées :

36, soit 72 % étaient normales

14, soit 28 % étaient trisomiques pour le groupeD.

- ENGEL et Coll. en 1967, décrivent un enfant mâle de 22 mois, présentant un tableau d'encéphalopathie infantile avec hypotonie.

Son poids est de 22 kg, son périmètre crânien de 43 cm.

Diverses malformations furent retrouvées : occiput plat, front fuyant, oreilles implantées basses, fentes palpébrales obliques, épicanthus, colobome irien et cataracte bilatérale ; nez écrasé, fissure palatine, cryptorchidie et pénis court.

Les doigts étaient longs et frêles, avec les médius et auriculaires exagérément fléchis.

Aucune cardiopathie n'est retrouvée.

Cet enfant était né à terme d'une mère et d'un père normaux âgés respectivement de 16 et 18 ans.

Son poids de naissance était de 2,700 kg.

Il est à noter que les cinq soeurs du père sont des débiles mentaux.

Le caryotype de l'enfant fut effectué sur culture de leuccocytes : 65 cellules furent étudiées.

. 10 des mitoses, soit 15,5 % avaient un caryotype normal.

. 53 mitoses, soit 81 % étaient trisomiques, pour un chromosome du groupe 13-15.

- STONE et Coll. en 1966, font état d'une observation concernant une fille de 14 ans, qui présente aussi un mosaïcisme normal/ Trisomie 13. Elle est née d'une mère âgée de 31 ans, après une grossesse et un accouchement sans particularité. Son poids de naissance était de 2,490 kg.

Le père était âgé de 30 ans. Les deux parents sont normaux ainsi qu'un frère âgé de 4 ans.

Dans ses antécédents, on n'a aucune notion de traumatisme crânien, de convulsions ou de maladie ayant pu entraîner une hyperthermie sévère. Le développement pondéral est satisfaisant.

Morphologiquement, aucune malformation rappelant la trisomie 13 n'est retrouvée. Les seules anomalies décrites sont une légère assymétrie des maxillaires, une petite déviation du sacrum vers la gauche, une baisse de l'accuité auditive à droite, et la présence d'un léger souffle systolique.

Aucune anomalie de l' hémoglobine n'est retrouvée.

Le symptôme majeur est un retard mental important le Q. I. étant estimé à 37.

Le caryotype a été effectué sur cultures de leucocytes. Sur 92 mitoses étudiées, 14 soit 15 % sont à 47 chromosomes ; le chromosome supplémentaire étant du groupe 13-15.

- GREEN et Coll., en 1968, ont étudié une famille chez qui la mère et deux de ses quatre filles sont porteurs d'un mosaïcisme normal trisomie 13.

1) La mère a 40 ans, elle est schizophrène et ne présente aucune anomalie morphologique ni cardiopathie. Néanmoins, il a été retrouvé chez elle un taux d'hémoglobine foetale élevé à 2,3 % ; l'hémoglobine Gower 2 n'a pas été retrouvée.

Chez cette femme, 30,4 % des mitoses étudiées sur culture de leucocytes, présentent un chromosome supplémentaire ayant été identifié comme étant un chromosome du groupe D.

2) Une des deux filles est âgée de 15 ans. Elle présente un hypertélorisme, un épicanthus bilatéral, un palais ogival, une cyphose importante, un sternum proéminent et des doigts longs et frêles.

Une cardiopathie a été décelée ; il s'agit d'une sténose aortique supra-valvulaire. le taux d'hémoglobine foetale est élevé à 4,8 %. Le retard mental a été jugé modéré.

42,1 % des mitoses étudiées possèdent un chromosome supplémentaire du groupe D.

3) Sa soeur, plus jeune est âgée de 9 ans. Elle est de petite taille pour son âge ; les pieds et les mains sont courts.

Elle présente un hypertélorisme, un nez élargi une flexion permanente des deux auriculaires, une lordose lombaire importante et un retard d'ossification de 7 ans.

Une cardiopathie est décelée, il s'agirait d'une communication interauriculaire.

Le taux d'hémoglobine foetale est de 3,8 % et le retard mental a été jugé comme étant important.

Le caryotype a été aussi réalisé sur culture de leucocytes ; 28,4 % des mitoses étudiées possèdent un chromosome supplémentaire du groupe D.

o

o o

A côté de ces mosaïcismes normal/trisomie 13, quelques observations de mosaïques complexes ont été rapportées. Nous avons pu en recueillir trois cas.

- THERMAN, Patau et Coll., (en 1964), rapportent une mosaïque complexe chez une fillette de 4 ans.

Ses parents étaient âgés de 23 ans à la naissance

Il n'y a pas d'antécédents de malformations congénitales dans la famille.

Le développement staturo-pondéral est satisfaisant. L'âge mental est de 1 an 1/2, pour un âge réel de 4 ans. L'audition est normale.

Il existe un colobome unilatéral, un épicanthus bilatéral ; les yeux sont par ailleurs normaux.

Un bec de lièvre et une fissure palatine ont été opérés. Les ongles sont étroits et hyperconvexes. L'enfant présente une hernie ombilicale et un diastasis droits. Un angiome plan est noté.

Les dermatoglyphes sont atypiques.

Des mitoses ont été étudiées sur culture de leucocytes, de fibroblastes cutanés et de moelle osseuse. Les résultats montrent un nombre constant de 46 chromosomes.

. 55 % des mitoses ont un caryotype sur lequel un grand télocentrique est remplacé par un chromosome ressemblant à un chromosome numéro 3, il est interprété par les auteurs comme étant un isochrome pour les grands bras d'un chromosomeD.

. 45 % des mitoses semblent présenter un caryotype normal, mais un chromosome du groupe D ne possède pas de petits bras.

- GIRAUD et Coll., en 1967, décrivent un enfant encéphalopathe âgé de 2 ans 1/2. Le père et la mère, âgés tous deux de 29 ans, sont bien portants et indemnes de toute tare. La grossesse et l'accouchement se déroulèrent sans incident A la naissance, l'enfant pesait 1,700 kg.

A 2 ans 1/2, elle pèse 10 kg et mesure 84 cm. Le périmètre cranien est de 42 cm, pour un périmètre thoracique de 47 cm.

Le visage est assymétrique, il existe un hypertélorisme, un épicanthus, un strasbisme convergent, une microphtalmie, la voute palatine est ogivale, avec séquelles d'intervention pour bec de lièvre complet.

Au niveau des membres supérieurs, les pouces sont réduits à l'état de moignon ; au niveau des membres inférieurs, il existe des pieds bots bilatéraux et une syndactylie bilatérale des quatrième et cinquième orteils.

Le reste de l'examen clinique est négatif, en particulier, il n'existe pas de symptomatologie cardiaque.

Une encéphalographie gazeuse pratiquée, montre l'existence d'une atrophie globale, cortico-sous corticale associée à une agénésie du corps calleux.

Les dermatoglyphes sont très anormaux mais ne correspondent pas au schéma classique.

Le caryotype effectué sur culture de leucocytes montre deux populations cellulaires :

- L'une à 45 chromosomes (70 % des cellules), possède cinq grands télocentriques dont l'un est anormalement long par ses grands bras, et serait, d'après les auteurs, le résultat d'une translocation dite "en tandem", d'une partie des grands bras d'un chromosome D sur un autre D.
- L'autre population cellulaire comporte 46 chromosomes, (30 % des cellules), avec cinq grands télocentriques de morphologie normale et un chromosome dont la morphologie ressemble à un chromosome numéro 3 et qui est interprêté comme étant le résultat d'une translocation par fusion centromérique D/D.

- La troisième mosaïque complexe est décrite par Wilson et Coll. en 1967

Il s'agit d'une fille née après une grossesse et un accouchement normaux. Les parents étaient âgés de 22 et 23 ans. Son poids de naissance était de 3,260 kg et son périmètre cranien de 30,5 cm.

De nombreuses malformations sont notées : le front est fuyant, le nez écrasé à la base, les fentes palpébrales sont étroites et obliques.

Il existe un hypotélorisme, une microphtalmie, un colobome irien bilatéral.

Il y a un bec de lièvre complet, avec fissure palatine.

La position et la forme des oreilles sont normales

Il n'y a pas de micro-rétrognathisme.

Des hémangiomes sont présents au niveau des paupières et sourcils.

Au niveau des mains, il existe une flexion permanente et irréductible des doigts, avec les index recouvrant les pouces. Les ongles sont hyperconvexes ; il n'y a pas de syndactylie ni de polydactylie.

Les pieds sont normaux.

Les examens biologiques montrèrent un taux normal d'hémoglobine foetale, mais un taux élevé (50%) de leucocytes porteurs de projections nucléaires.

La survie fut brève, le décès survînt au 124ème jour après une série de crises convulsives et une infection pulmonaire.

L'examen du cerveau révéla une agénésie des bulbes et nerfs olfactifs, une hypoplasie des nerfs optiques et du chiasma ; une fusion des lobes frontaux et une agénésie du bec du corps calleux.

Les reins présentaient de nombreux micro-kystes. Aucune malformation cardiaque ne fut retrouvée.

Le caryotype a été effectué sur culture de leucocytes, de moelle osseuse et de cellules cutanées. Il montre deux populations cellulaires, l'une à 46 chromosomes sans anomalie, l'autre également à 46 chromosomes, mais avec translocation d'un chromosome du groupe D sur un chromosome du groupe C.

La répartition suivant les tissus étudiés est la suivante :

. Sang : 59 cellules étudiées dont 24 normales et 35 transloquées,

. Moelle osseuse : 9 cellules étudiées dont 6 normales et 3 transloquées,

. Peau : 22 cellules étudiées, toutes porteuses de la translocation.

ETUDE COMPARATIVE

Comme nous l'avons déjà vu, l'ensemble des malformations qui réalisent le tableau de la trisomie 13 authentique peut être variable, mais tous les malades ont cependant un air de parenté qui rend le diagnostic aisé sur les seuls faits de la clinique. A cet égard, certains symptômes jouent un rôle déterminant, soit par leur fréquence, ou par leur particularité.

Les principaux symtômes de la trisomie 13 régulière sont comparés sous forme d'un tableau synoptique (tableau 1), avec ceux retrouvés dans les treize cas de mosaïque que nous avons rapportés.

Dans le deuxième tableau (tableau 2), nous classons les dix cas de mosaïque normale/trisomie 13, par ordre de gravité croissante, en rapportant dans chaque cas le pourcentage de cellules trisomiques retrouvé à l'examen cytogénétique.

TABLEAU 1

- Malformations externes	FORTEZA et Coll.	BAIN et Coll.(cas 1)	BAIN et Coll.(cas 2)	ENGEL et Coll.	STONE et Coll.	GREEN et Coll. (cas 1)	GREEN et Coll. (cas 2)	GREEN et Coll. (cas 3)	WARKEANY et Coll.	Notre cas	THERMAN-PATAU	GIRAUD et Coll.	WILSON et Coll.
Microcéphalie	+			+					+	+			
Front fuyant													
Nez épaté				+				+		+			
Oreilles malformées	-	-	+	+					+	+			
Micro-rétrognathisme	+	+		+					+	+			
Ulcérations cuir chevelu													
Bec de lièvre	-	-	-	+						+	+	+	+
Fissure palatine	+	+	-	+					+	+	+	+	+
Colobome			-							+	+		
Epicanthus			-				+			+	+		
Polydactylie	-	-	-						-	-			-
Syndactylie	-	-	-						-	-		+	-

Malformation des pieds			-							+		+	-
Hémangiomes		+								+			+
Flexion des doigts	-	+	+	+				+	+	+			+
- Malformations internes													
Cardiopathie		+	+	-			+	+	+	+		-	-
C. I. V.		+						+		+			
Malfor. cérébrales	+									+		+	+
Reins kystiques										+			+
Hg foetale					-	+	+	+	-				-
Hg Gower					-								
Anomalies polynucléaires													+
Age	6ans	DCD 44 h	DCD 6 sem.	22mois	14 ans	40 ans	15 ans	9 ans	6 1/2 ans	DCD 38 jours	4 ans	2 ans 1/2	DCD 124 jours
Sexe	F	F	M	M	F	F	F	F	M	F	F	F	F
% cellules trisomiques	60	16	28	81	15	30	42,1	28,4	70	9			40
	22	64							56				33,3
													100

(+) - Caractère présent
(-) - Caractère absent
( ) - Caractère non mentionné

TABLEAU 2

AUTEURS		Pourcentage de cellules trisomiques
BAIN (cas 1)	Phénotype pouvant évoquer la trisomie 13 Décédé après 44 heures	28 %
Notre cas	Phénotype pouvant évoquer la trisomie 13 Décédé après 38 jours	9 %
BAIN (cas 2)	Phénotype pouvant évoquer la trisomie 13 Décédé à 6 semaines	40 %
ENGEL	Phénotype pouvant évoquer la trisomie 13 mais syndrome polymalformatif peu sévère Encéphalopathe vivant à 22 mois	81 %
FORTEZA	Retard psycho-moteur important Q.I. à 20 Age 6 ans	41 %
WARKANY	Développement staturo-pondéral satisfaisant Retard mental modéré. Age 6 ans 1/2	63 %
GREEN (cas 1)	Retard staturo-pondéral, retard mental important. Age 9 ans	28,4 %
STONE	Développement staturo-pondéral satisfaisant Retard mental important. Age 14 ans	15 %
GREEN (cas 2)	Retard mental modéré. Age 15 ans	42 %
GREEN (cas 3)	Aucune malformation, Schizophrène. 40 ans	30 %

COMMENTAIRE, CONCLUSION

Cliniquement, ces observations forment un ensemble assez hétérogène, sur les treize cas, quatre seulement ont une symptomatologie qui pourrait évoquer la trisomie 13 authentique ; leur survie a été brève, et ils présentent un sensemble polymalformatif voisin bien que certaines malformations fassent défaut.

Quatre cas présentent quelques éléments morphologiques qui sont en concordance avec ceux de la trisomie 13 régulière, mais ils se distinguent nettement du tableau classique non seulement par l'absence de nombreux éléments mais surtout par leur survie beaucoup plus longue.

Cinq cas enfin ont un phénotype normal ou quasi normal, les malformations retrouvées sont accessoires et n'évoquent en rien les syndrome de Patau.

L'expérance de vie semble être supérieure chez ces patients. Sur les treize, neuf, soit 69 % ont un âge supérieur à un an, tandis que dans la trisomie 13 régulière la survie au-délà d'un an était de 21/172, soit 12,2 %.

En outre, les survies jusqu'à l'adolescence et à l'âge adulte n'ont jamais, à notre connaissance, été rapportées dans la trisomie régulière.

L'observation de plusieurs cas à phénotype normal ou quasi- normal chez lesquels les symtôme principal est un retard mental plus ou moins net, et dans un cas une schizophrènie,peut nous laisser penser que parmi les débiles mentaux et les psychopathes, la fréquence des formes en mosaïque serait plus élevée que l'on ne le pense généralement.

Nous avons essayé d'établir une correlation entre le nombre de cellules trisomiques et le nombre de malformations retrouvées d'une part, et d'autre part, avec la gravité du syndrome clinique ; mais toute étude comparative quantitative est impossible. Dans certaines observations, la description clinique est incomplète ; l'étude anatomique n'a été effectuée que dans quatre observations, la recherche des anomalies biologiques n'a pas été faite dans la majorité des observations et l'étude cytogénétique n'a été effectuée dans la majorité des cas, qu'au niveau d'un ou deux tissus.

Pour espérer pouvoir parvenir à établir une corrélation entre le degré de mosaïcisme et l'ampleur du tableau clinique, il faudrait dépister un plus grand nombre de cas de mosaïques et faire des descriptions cliniques et anatomiques précises. Il serait souhaitable, non seulement d'énumérer les signes présents, mais aussi de signaler de

façon explicite les signes faisant défaut.

Il faudrait aussi déterminer le degré de mosaïcisme dans un nombre plus grand de tissus, et en suivre l'évolution dans le temps.

Si l'on parvenait à déterminer l'existence d'un lien entre la sévérité et l'ampleur du syndrome clinique, et la répartition quantitative des cellules trisomiques, cette corrélation pourrait peut être permettre de mieux connaitre le mécanisme de la pathogénie du syndrome de Patau.

BIBLIOGRAPHIE

---

1. - BAIN A. D., INSLEY J., DOUBLAS D. M.
Normal trisomy 13-15 mosaïcism in two infants
Arch. Dis. Child. 1965, 40, 442-445

2. - BARTHOLIN (Thomas)
Historiarum anatomicarum rariorium centuria III et IV
Episdem cura accessere observationnes anatomicarae
cl. viri Petri Paevi p. 95 Historia XLVII Monstrum
sine oculis Hafniae,
P. Makü 1657, in 12, 430 p.

3. - BOCQUET L.
Pathologie comparée des trisomies D et E.
Un. Méd. Canada, 1968, 97, 907-923

4. - BOUE J. G.
Les aberrations chromosomiques dans les avortements
spontanés.
G.M. de France, 1968, 75, 1067-1078

5. - CARR D. H.
Chromosomes studies in spontaneous abortions.
Obst. and gynéc. 1965, 26, 308-326.

6. - De BARSY Th.
Etude anatomoclinique d'une trisomie 13-15
Acta. Neurol. Belg., 1968, 68, 311-326

7. - ENGEL E., HADDOW J., LEWIS J.,
Three Unusual Trisomic Patterns in Children
Triple X plus triple E/triple X mosaic ;
Normal XY/D Trisomy mosaic ; Partial trisomy with
E translocation
Amer. J. Dis. Child.1967, 113, 322-328

8. - FORTEZAG., BAGUENA R., AMAT E., BARCIA D.,
JUAN A.
Mosaico trisomia D_1/ normal en un mina de seis anos
con sindrome de trisomia D_1 incomplète
Med. Esp. 1964, 51, 83-93

9. - GIANNELLI F.
Autoradiographie identification of the D (13-15)
chromosome responsible for D 1 trisomic Patau's
syndrome
Nature (London) 1965, 208, 669 - 672

10. - GAUDIER B., PONTE C., WALBAUM, LEDUC M. DESBONNETS P.
Une nouvelle observation de trisomie 13
Pédiatrie. 1968, 2, 215-226

11. - GILGENKRANTZ (Mme S.), OLIVE (Mme D.), PIERSON M.
Les aberrations chromosomiques
Ann. Med. NANCY, 1963, 2, 1029-1060

12. - GIRAUD F., HARTUNG M., BRUSQUET J., STAHL A.,
BERNARD R.
Mosaïque chromosomique complète. Trisomie D/
disomie partielle pour un grand télocentrique
Pédiatrie, sept. 1967, XXII, n° 6, 711-718

13. - GIRAUD P., BERNARD R., STAHLA., GIRAUD F., HARTUNG M.
Les mosaïques chromosomiques. A propos de quatre observations personnelles.
Pédiatrie 1965, 20, 129-138

14. - GREEN J. R., KROVETZ L. J.
Two generations of 13-15 chromosomal mosaicism possible evidence for genetic defect in the control of chromosomal replication
Cytogenetics (Basel) 1968, 7, 286-297

15. - HUEHNS E. HECHT F., KEIL J.V., MOTULSKY A. G.
Developmental hemoglobin anomalies in a chromosomal triplication : D_1 trisomy syndrome
Proc. nat. Acad. Sci. (Washington) 1964, 51, 89-97

16. - HUEHNS E., LUTZNER M., HECHT F.
Nuclear abnormalities of the neutrophils in D_1 (13-15) trisomy syndrome
Lancet 1964, 1, 589-590

17. - JAMES H. E.
Trisomy 13-15
Radiology 1969, 92, 44-49

18. - KAHN C.
Les trisomies 13-15 et 16-18
Thèse Nancy, 1964, n° 50

19. - LAFOURCADE J.
Les trisomies autosomiques
G.M. de France, 1968, 75, 931-947

20. - LEE C. S. N., BOYER S. M., BOWEN P., WEATHERALL D. J., ROSENBLUM H., CLARK D. B., DUKE J. R., LIBORO C., BIAS W., BORGAONKAR.
The D_1 trisomy syndrome : three subjects with unequally advancing development
Bull. Hopk. Hosp. 1966, 118, 374-394

21. - LEJEUNE J., LAFOURCADE, BERGER R.
Les aberrations autosomiques
XX Congrès de l'Association des Pédiatres de Langue Française.
Exp. Sc. Fr. Paris, 1965.

22. - MAGENIS E. R., HECHT F., MILHAM S.
Trisomy 13 (D_1) syndrome : Studies parental age, sex ratio, and survival
J. Pédiatr. 1968, 73, 222-228

23. - MOTTET K., JENSEN H.
The anomalous embryonic development associated with trisomy 13-15
Ame H. Clin. Path. ,
1965, 43, 334-346

24. - NEIMANN N., PIERSON M., GILGENKRANTZ G., OLIVE D., KAHN C.
La trisomie 13/15
Arch. Fr. Ped. 1964, 21, 661-690

25. - PATAU K., SMITH D. W., THERMAN E., INHORM S. L., WAGNER H. Z.
Multiple congenital anomaly caused by an extra chromosome
Lancet 1960, 1, 790-793

26. - PENROSE L.S.
Dermatoglyphies patterns in large acrocentric trisomy
J. Ment. Defic. Res. 1966, 10, 1-18

27. - POWARS D., ROHDE R., GRAVES D.
Foetal haemoglobin and neutrophil anomaly in the D_1 trisomy syndrome
Lancet, 1964, 1, 1363-1364

28. - ROMAN I.C.
Mosaïcisme et chimérisme chez l'homme
Biol. Med. (Paris)
1968, 2, 93-102

29. - SABATINI R., VAILLAUD J.C., DUTRUGE J., LAURENT C. SARROUY C.
Un signe d'orientation dans le diagnostic de trisomie 13. L'aplasie cutanée du vertex.
Ann. Ped. 1966, 42, 1644

30. - SCHMID W.
D. N. A. Replication patterns of human chromosomes
Cytogénétics 1963, 2, 175-193.

31. - SENEGAL J. et Coll.
A propos de la trisomie 13
Sem. Hop. (Ann. Ped), An. 44, 61 : 739-747,
2 novembre 1968

32. - SNODGRASS G., BUTLER L., FRANCE N., CROME L., RUSSEL A.
The D (13-15) trisomy syndrome. Analysis of 7 examples
Arch. Dis. Child. 1966, 41, 250-261

33. - STONE D., AKADA S., NOYEZ C.
13-15 trisomy mosaicism in a normal looking 14 years old retarded girl.
J. Med. Genet. 1966, 3, 142-144.

34. - TAYLOR A.
Autosomal Trisomy Syndromes : A detailes Study of 27 cases of Edwards Syndrome and 27 cases of Patau's syndrome
J. Med. Genet. 1968, 5, 227-252

35. - THERMAN E., PATAU K., DEMARS R., SMITH D. INHORN S.
Iso/Telo D_1 mosaïcism in a child with an incomplete D_1 Trisomy syndrome
Port. Acta. Biol. A., 1963, 7, 211-224

36. - TURPIN R., LEJEUNE J.
Les chromosomes humains. Caryotype normal et variations pathologiques
1 vol. Paris. Gauthier-Villard Edit. 1965

37. - UCHIDA I. A., PATAU K., SMITH (D.W.)
Dermal pattern of 18 and D_1 trisomies
Ame. J. Hum. Genet., 1962, 60, 498-502

38. - WALZER S., GERALD P.S., BREAU G.
Hematologie changes in the D_1 trisomy syndrome
Pediatrics, 1966, 38, 419-429

39. - WARKANY J., RUBINSTEIN J. H., SOUKUP S. W., CURLESS M. C.
Mental retardation, absences of patellae, other malformations with chromosome mosaicism
J. Ped., 1962, 61, 803-812

40. - WILLARD D. , SACREZ J.J., FRANCFORT J. , RUCH J.
Trisomie D et pseudo-trisomie D
Revue de Pédiatrie
1967, 4, 247-252

41. - WILSON M. G., MELNYK J.,
Translocation/normal mosaïcism in D_1 trisomy
Pediatrics 1967, 40, 842-845

42. - YUNIS J. J. HOOK E. B.
Desoxyribonuclear acid replication and mapping of the D_1 chromosome. A study of 2 patients with partial trisomy D_1
Ame. J. Dis. Child, 1966, 111, 83-89

43. - WARKANY J., PASSARGE., SMITH L. B.
Congenital malformations in autosomal trisomy syndromes
Amer. J. Dis. Child. 1966, 112, 502-517

VU, le Président de Thèse,

Professeur M. FANDRE

VU et permis d'imprimer,

Le Doyen de la Faculté Mixte
de Médecine et de Pharmacie de Reims,

Professeur H. EZES